

II. melléklet

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által beterjesztett tudományos következtetések és az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Tudományos következtetések

A Tazocin és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének összegzése

A Tazocin bekerült azon készítmények listájába, amelyeknél harmonizálni kell az alkalmazási előírást, mivel a tagállamok eltérő döntéseket hoztak a nemzeti eljárásokban a készítmény engedélyezését illetően. A piperacillin-nátrium széles spektrumú antibakteriális aktivitással rendelkező félszintetikus ureidopenicillin, amely *Pseudomonas aeruginosa* és egyéb érzékeny baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazható. Klinikai szerepét erősítette egy irreverzibilis β -laktamáz-gátló (a tazobaktám) hozzáadása, amely megvédi a piperacillint a β -laktamázt termelő baktériumok általi enzimatis lebonthatástól, kiszélesítve ezzel antimikrobiális spektrumát. A tazobaktám egy penicillinsav szulfon-származéka, amely a szulbaktáméhoz hasonló, de annál erősebbnek tekintett β -laktamáz-gátló tulajdonságokkal rendelkezik. A piperacillin és tazobaktám 8:1 arányú kombinációja hatásos a súlyos polimikrobiális fertőzések, köztük intraabdominális, bőr- és légyszöveti fertőzések kezelésében, valamint engedélyezték és forgalmazzák Gram-pozitív és Gram-negatív aerob és anaerob mikroorganizmusok okozta számos fertőzés kezelésére.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kihasználta a lehetőséget a 3. modul harmonizálására, és benyújtotta a Minőségi adatok átfogó összegzésének (Quality Overall Summary – QOS) aktualizált változatát. A CHMP úgy határozott, hogy a hármas kombinációt (intramuscularis beadás lidokainnal) kiveszi az eljárás hatálya alól, az előiratban foglaltaknak megfelelően. Az első értékelés után nyitott kérdések számos listája került megtárgyalásra. A CHMP szerkesztőcsoportja két alkalommal ült össze.

4.1. pont – Terápiás javallatok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a kérelmezett harmonizált javallatok listáját az aktuális irányelvek (a Európai Bizottság alkalmazási előírásokra vonatkozó, 2009. szeptemberi irányelve, valamint a CPMP/EWP/558/95 rev 1 - *Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections*, 2004) és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának törzsadatlapja (Core Data Sheet - CDS) alapján. A CHMP általános megjegyzéseket fűzött a 4.1 ponthoz, figyelembe véve, hogy az előirat kimondja, miszerint akkor engedélyezhető egy javallat, amennyiben a klinikai adatok alátámasztják a kedvező az előny-kockázat arány, és tükrözik a gyakran előforduló fertőzések típusainak és súlyosságának körét. A javallatoknak a fertőzésre (annak lokalizációjára) specifikusnak kell lenniük. Amennyiben egy szer bizonyos betegek alpopulációjánál (pl. károsodott immunrendszerű betegek) alkalmazható, a javallatoknak ebben az esetben is a lehető legspecifikusabbnak kell lenniük a rendelkezésre álló adatok alapján. A konkrét javallatokat az alábbiakban tárgyaljuk a fertőzés lokalizációja szerint. A klinikai gyakorlatban, valamint az egyes országokban érvényes kezelési ajánlásokban fennálló eltérések miatt minden javallatnál fel kell tüntetni a következő mondatot: „Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő használatára vonatkozó hivatalos iránymutatást.”

1. Alsó légúti fertőzések

A CHMP értékelte a benyújtott adatokat, és úgy vélte, hogy a „légúti fertőzés” (respiratory tract infection – RTI), valamint az „alsó légúti fertőzés” (lower respiratory tract infection – LRTI) nem specifikus, pontos jelentésük tetszőlegesen értelmezhető, ezért a leíró részt szétválasztotta a közösségben szerzett pneumóniára (community acquired pneumonia – CAP) és a kórházban szerzett pneumóniára (hospital acquired pneumonia – HAP), beleértve a lélegeztetés során szerzett pneumóniát (ventilator acquired pneumonia – VAP) is.

A CAP vonatkozásában a CHMP megjegyezte, hogy a forgalomba hozatali engedély iránti első kérelemben benyújtott nem összehasonlító vizsgálatokat légúti fertőzésekben, köztük alsó légúti fertőzésekben és krónikus bronchitis akut exacerbációjában (exacerbation of chronic bronchitis – AECB) szenvedő betegek bevonásával végezték. A CHMP úgy vélte, hogy az AECB nem fogadható el a superioritást (placebóénál jobb hatást) bizonyító vizsgálat hiánya miatt.

A HAP vonatkozásában a CHMP figyelembe vette a benyújtott összehasonlító vizsgálatokat, amelyeket csak HAP-ban, HAP-ban és VAP-ban, vagy csak VAP-ban szenvedő betegek bevonásával végeztek. Ezekben a vizsgálatokban a Tazocint számos különféle adagolási sémában alkalmazták, és a különféle vizsgálatokban többféle komparátort használtak, amelyek mindegyikét aminoglikoziddal vagy anélkül adták. Az összes bizonyíték arra utal, hogy a 8 óránként vagy lehetőleg inkább 6 óránként adott 4,5 g

kielégítő hatásosságot biztosít a HAP-ban és VAP-ban szenvedő betegek kezelése során. Ezért a CHMP úgy vélte, hogy a bizonyítékok alátámasztják a Tazocin alkalmazását a HAP, illetve VAP kezelésében.

A CHMP úgy határozott, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja kielégítően bizonyította a Tazocin hatásosságát az LRTI-k kezelésében. A CHMP úgy vélte, hogy a Tazocin nagyon értékes széles antibakteriális aktivitása miatt, amely magában foglal sok Gram-pozitív és Gram-negatív kórokozót, anaerob baktériumokat, valamint számos, a nosocomialis fertőzések gyakori kórokozójaként számon tartott, ún. „multi-drug” rezisztens mikroorganizmust is. Ezért a gyógyszert a súlyos betegek hospitalizációt igénylő, közösségben szerzett pneumóniás eseteire kell tartalékolni, és nem szabad kevésbé súlyos fertőzések kezelésére alkalmazni, amelyekre megfelelőbb alternatívák állnak rendelkezésre. A CHMP – szerkesztőcsoportjának álláspontjával összhangban, és figyelembe véve a kiterjedt klinikai tapasztalatot – a korlátozott adatok ellenére végül úgy vélte, hogy a Tazocin lefedi a súlyos CAP, HAP és VAP kialakulásáért felelős legtöbb mikroorganizmust. A CHMP a következő harmonizált javallatot fogadta el:

„Súlyos pneumonia, beleértve a kórházban szerzett és a lélegeztetéssel összefüggő pneumóniát”

2. Húgyúti fertőzések

A CHMP értékelte a benyújtott adatokat, és megjegyezte, hogy a legtöbb tagállam felsorolja a javallatok között a húgyúti fertőzéseket (UTI), és hogy néhány alkalmazási előírásban a javallat a szövődményes UTI-ra korlátozódik. A számos klinikai vizsgálat, a Tazocin farmakokinetikai tulajdonságai és antibakteriális spektruma alapján a gyógyszer hatásossága igazolt ebben a javallatban, de a CHMP azt is megjegyezte, hogy a szövődménymentes UTI nagyon gyakori fertőzés, és a nemzetközi irányelvek szerint számos ajánlott kezelési lehetőség van, amelyekbe azonban általában nem tartozik bele a Tazocin. A korábbi megállapítás értelmében a piperacillin-tazobaktám kombinációt olyan esetekre kell fenntartani, amelyeknél a széles spektrumú szerre valóban szükség van, vagyis nem súlyos fertőzések kezelésére nem alkalmazható. A CHMP ezért úgy határozott, hogy a Tazocin nem megfelelő a szövődménymentes húgyúti fertőzések rutinszerű kezelésére. Ehelyett a szövődményes UTI-re és pyelonephritisre vonatkozó korlátozottabb javallatot javasolta a közelmúltban harmonizált egyéb készítményekkel összhangban, valamint a klinikai gyakorlatnak megfelelően. A CHMP szerkesztőcsoportjával folytatott egyeztetéseket követően, valamint a rendelkezésre álló összes adat alapján a CHMP úgy döntött, hogy korlátozza a javallatot, és a következő javallatot fogadta el:

„Szövődményes húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist)”

3. Gastrointestinalis, epeúti és abdominalis fertőzések

A CHMP értékelte a benyújtott adatokat, és megjegyezte, hogy az összes érintett tagállam belevette a javallatok közé az intraabdominalis fertőzéseket, bár a pontos megfogalmazás eltérő volt. A CHMP felülvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát az aktuális irányelveknek megfelelő módosítás tárgyában, és úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok kellően alátámasztják a 4,5 g Tazocin 8 óránként történő alkalmazását ennél a javallatnál. A CHMP szerkesztőcsoportjával folytatott egyeztetéseket követően, valamint a rendelkezésre álló összes adat alapján a CHMP úgy döntött, hogy korlátozza a javallatot, és a következő javallatot fogadta el:

„Szövődményes intraabdominalis fertőzések”

4. Bőr- és lágyrészfertőzések

A CHMP értékelte a benyújtott adatokat, ugyanakkor megjegyezte, hogy az összehasonlító vizsgálatok mindegyikét az USA-ban elsőként engedélyezett 6 óránként 3,375 g-os adagolási sémával végezték. A CHMP véleménye szerint ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a Tazocin hatásos a cSSTI kezelésében, és azon az állásponton volt, hogy a Tazocin biztonságosságát és hatásosságát a bőr- és lágyrészfertőzések kezelésében jól alátámasztja számos klinikai vizsgálat, tudományos társaságok által kiadott kezelési irányelvek, valamint a klinikai gyakorlatból származó tapasztalat. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által kérelmezett szövegezés azonban nem volt összhangban az általános európai terminológiával, illetve a generikumok esetében a közelmúltban befejeződött eljárásokban alkalmazott szövegezéssel. A CHMP szerkesztőcsoportjával folytatott egyeztetéseket követően, valamint a rendelkezésre álló összes adat alapján a CHMP úgy döntött, hogy korlátozza a javallatot, és a következő javallatot fogadta el:

„Szövődményes bőr- és légúrszfertőzések (beleértve a diabeteses láb fertőzéseit)”

5. Neutropeniás betegek fertőzései

A CHMP figyelembe vette a benyújtott adatokat. A CHMP szerkesztőcsoportjával folytatott egyeztetéseket követően és a rendelkezésre álló összes adat alapján a CHMP úgy döntött, hogy átfogalmazza a javallatot, és a következő javallatot fogadta el:

„A Tazocin alkalmazható lázas neutropeniás betegek kezelésére olyan esetekben, amelyek feltételezhetően bakteriális fertőzés következményei”

6. Septicaemia, bacteraemia

A CHMP figyelembe vette a benyújtott adatokat, és megállapította, hogy számos vizsgálat bizonyította a Tazocin biztonságosságát és hatásosságát a septicaemiás betegek kezelésében, és hogy a széles spektrumú szereket, úgymint a piperacillin-tazobaktám kombinációt a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazzák ezekben az esetekben. A CHMP megjegyezte, hogy az alátámasztó bizonyítékok főként lázas neutropenia tárgyában végzett vizsgálatokból származnak, és a különböző vizsgálatokban együttevve csak a betegek körülbelül negyedének volt „bacteraemiája”. Megjegyezték, hogy a vizsgálatok során a piperacillin-tazobaktám kombinációnak a komparátor készítményéhez hasonló volt a hatásossága, és az összes „bacteraemiás” esetben az egyéb javallatok közül egy vagy több is fennállt a betegeknél. Az összesített elemzésbe pozitív haemokultúrával rendelkező betegeket vontak be, azonban a vizsgálatok egyike sem definiálta prospektíven ezeket a betegeket, ezért nagyon valószínű, hogy a betegek többsége nem tenne eleget a sepsis kritériumainak. Figyelembe véve azonban a CHMP szerkesztőcsoportjának álláspontját, valamint elismerve a retrospektív elemzés elvégzésének nehézségeit, a CHMP a javallatra vonatkozóan rendelkezésre álló nagyon korlátozott adatok ellenére azon az állásponton volt, hogy a piperacillin-tazobaktám kombináció széles spektrumú antibakteriális aktivitással rendelkezik, ezért megfelelő lehetőséget nyújt a bacteraemia kezelésére. A CHMP a következő harmonizált javallatot fogadta el:

„Olyan bacteraemiában szenvedő betegek kezelésére, ahol a bacteraemia kialakulása a fentiekben felsorolt fertőzésekkel összefüggésben áll, vagy feltételezhetően összefüggésben áll”.

7. Nőgyógyászati fertőzések, beleértve a postpartum endometritist és a kismencedeai gyulladást

A CHMP figyelembe vette a benyújtott adatokat, de nem tartotta azokat megfelelőnek a kérelmezett széles körű javallat vagy annak bármilyen minősített változatának alátámasztására. A CHMP ezért törölte a javallatot.

8. Csont- és ízületi fertőzések

A CHMP figyelembe vette a benyújtott adatokat, valamint azt a tényt, hogy a csont- és ízületi fertőzések javallata az EU tagállamok körülbelül felében engedélyezve volt. Ugyanakkor a Tazocin csont- és ízületi fertőzések javallatában történő engedélyezése iránt az első európai kérelemben az egyetlen alátámasztó vizsgálat egy nyílt elrendezésű, nem összehasonlító vizsgálat volt, és összehasonlító vizsgálatból származó további adatokat nem adtak meg. Megadták három egyadagos, nyílt elrendezésű vizsgálat eredményeit a piperacillin-tazobaktám kombináció szöveti penetrációjának jellemzésére, de ezek az adatok önmagukban nem indokolják a kérelmezett javallatot. Bár a farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a piperacillin és tazobaktám koncentrációja a csontban és a synovialis szövetekben egyaránt megfelelő koncentrációt ér el az érzékeny mikroorganizmusok okozta fertőzések kezeléséhez, de a rendelkezésre álló klinikai dokumentációt túl korlátozottnak, továbbá a csont- és ízületi fertőzések javallatának indoklásához elégtelennek tartotta a CHMP. A CHMP ezért törölte a javallatot.

9. Újszülöttek és gyermekek

A CHMP figyelembe vette a benyújtott adatokat, és úgy vélte, hogy a felnőttektől származó adatok relevánsnak tekinthetők, valamint a farmakokinetikai adatok felhasználhatók a hatásosság gyermekgyógyászati populációra történő extrapolálásához. Mivel gyermekekre vonatkozóan nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre, és ezeket főként a felnőtt populációból történő extrapolálással kell származtatni, ezért a javallatok elfogadását ebben a populációban a felnőtt populációra vonatkozóan elfogadott javallatok határozzák meg. A benyújtott adatok és a piperacillin-tazobaktám neutropeniás és nem neutropeniás gyermekeknél mutatott biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó klinikai tapasztalat fényében a CHMP úgy döntött, hogy a gyermekgyógyászati javallatok neutropeniás gyermekek esetében történő elfogadása indokolt. Széles körű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a neutropeniás felnőttek, valamint 2 éven felüli gyermekek feltételezhetően bakteriális fertőzések okozta lázának kezelése terén, amelyet gyakran aminoglikoziddal kombinációban végeznek, valamint a piperacillin-tazobaktám alkalmazása jól dokumentált ép immunrendszerű betegeknél.

Hasonlóképpen, a felnőttek és gyermekek körében végzett összehasonlító vizsgálatokból származó klinikai és farmakokinetikai adatok, valamint a 2 éven felüli gyermekeknél szerzett széles körű klinikai tapasztalat alátámasztja a készítmény biztonságosságát és hatásosságát gyermekkorú betegek intraabdominális fertőzéseinek kezelésében. A CHMP átdolgozta a javallat megfogalmazását, hogy az tükrözze a pivotális vizsgálatba bevont vizsgálati populációt, valamint a jelenlegi gyakorlatot, és a javallatot a felnőttekre vonatkozó javallattal összhangban fogalmazta meg. Következésképpen a CHMP az alábbi harmonizált javallatot fogadta el:

„2 és 12 év közötti gyermekek”

- Szövődményes intraabdominális fertőzések

„A Tazocin alkalmazható lázas neutropeniás gyermekek kezelésére olyan esetekben, amelyek feltételezhetően bakteriális fertőzés következményei”

4.2. pont - Adagolás és alkalmazás

Az alkalmazás módjának tekintetében a CHMP 30 perc alatt beadott intravénás infúziót javasolt a hatásosság és azon idő közötti összefüggés alapján, amely alatt a szabad (nem kötött) gyógyszer koncentrációja a vérben meghaladja a mikroorganizmus MIC-értékét ($T > MIC$). Magasabb MIC-értékekkel rendelkező baktériumok által okozott fertőzések esetében gyakoribb adagolás szükséges, míg érzékenyebb baktériumok kevésbé gyakori adagolással is megfelelően kezelhetők. A felnőtt és serdülő (12 év feletti) betegek esetében az adagolás a fertőzés súlyosságától, lokalizációjától, valamint a javallattól függ. A CHMP a 6-8 óránként adott 4 g piperacillin/0,5 g tazobaktám adagolást fogadta el. A CHMP táblázatos formában is bemutatta az adagokat. A CHMP elfogadta azt is, hogy májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. A CHMP a 2-12 éves, normál veseműködésű gyermekek vonatkozásában a 6 óránként adott 80/10 mg/kg-os adagolási rendet fogadta el neutropeniás gyermekek esetében és a 8 óránként adott 100/12,5 mg/kg adagolást szövődményes intraabdominális fertőzések esetében. A CHMP elfogadta azt a megfogalmazást, miszerint a kezelés szokásos időtartama a legtöbb javallat esetében 5 és 14 nap között mozog, de a kezelés időtartamát a fertőzés súlyossága, a patogén(ek) típusa és a beteg állapotának klinikai és bakteriológiai szempontból történő alakulása határozza meg. Végül a CHMP a 4.2 pont szövegeként elfogadott egy harmonizált megfogalmazást.

4.3. pont - Ellenjavallatok

Az alkalmazási előírásokban szerepelt információ a hatóanyaggal, valamint bármely egyéb segédanyaggal szembeni túlérzékenységről, valamint a β -laktámok és β -laktámáz-gátlókkal szembeni gyógyszer-csoport-specifikus túlérzékenységről. A forgalomba hozatali engedély jogosultja harmonizált megfogalmazást javasolt, aktuális törzsadatlapjával összhangban. A CHMP a 4.3 pont esetében harmonizált megfogalmazást fogadott el.

4.4. pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a törzsadatlapjában szereplővel összhangban lévő megfogalmazást javasolt. A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatával, de előírt néhány kiegészítést, konkrétan figyelmeztetés beszúrását a készítmény olyan betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban, akiknek nem volt ugyan súlyos túlérzékenységi reakciójuk nem penicillin típusú β -laktámokkal szemben, de akiknek lehetett nem súlyos reakciójuk, valamint a pseudomembranosus colitisre vonatkozó figyelmeztetéssel történő kiegészítést. Bekerült egy mondat a rezisztens mikroorganizmusok felbukkanásával kapcsolatban. A CHMP harmonizált megfogalmazást fogadott el a 4.4 pont esetében.

4.5. pont - Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a következő interakciókat sorolta fel: nem depolarizáló izomrelaxánsok, orális antikoagulánsok, metotrexát, probenecid, aminoglikozidok és vankomicin, valamint megadta a 4.5 pont egyes országokban elfogadott megfogalmazásaiban fennálló különbségeket áttekintését. A forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatot tett a 4.5 pont harmonizált megfogalmazására, törzsadatlapjával összhangban. A CHMP elfogadta az interakciós vizsgálatokról rendelkezésre álló információkat, és harmonizált megfogalmazást fogadott el a 4.5 pont esetében.

4.6. pont – Termékenység, terhesség és szoptatás

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának állítása szerint a „4.6 Terhesség és szoptatás” pont tartalma minden országban azonos volt, bár a megfogalmazás kis mértékben eltért. A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a javasolt megfogalmazást, amely összhangban volt a törzsadatlappal. A CHMP úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által megadott indoklás elfogadható, de kiegészítette a szöveget azon vizsgálatok megemlékezésével, amelyek állatokban fejlődési toxicitást mutattak. A CHMP harmonizált megfogalmazást fogadott el a 4.6 pont esetében.

4.7. pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a javasolt megfogalmazást, amely összhangban volt a törzsadatlappal. A CHMP átdolgozott harmonizált megfogalmazást fogadott el a 4.7 pont esetében.

4.8. pont - Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A forgalomba hozatali engedély jogosultja nem talált jelentős különbségeket a nemzeti eljárásokban elfogadott alkalmazási előírások 4.8 pontjai között. Számos tagállam elavult megfogalmazást alkalmazott a szervrendek esetében, és a gyógyszer mellékhatások bizonyos esetekben eltérő gyakoriságokkal voltak felsorolva. A forgalomba hozatali engedély jogosultja megadta a nemzeti eljárásokban elfogadott megfogalmazásokban fennálló különbségek áttekintését, és javaslatot tett a pont jelenlegi MedDRA-terminológiának megfelelően aktualizált harmonizált megfogalmazására. A 4.8 pont az összes ország alkalmazási előírásában összhangban van a forgalomba hozatali engedély jogosultjának törzsadatlapjával. A CHMP úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a javasolt megfogalmazásra vonatkozóan benyújtott indoklás elfogadható, és a 4.8 pont esetében harmonizált szövegezést fogadott el.

4.9. pont - Túladagolás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja feljegyezte a 4.9 pont jelenleg elfogadott megfogalmazásaiban fennálló különbségeket, és megadta azok áttekintését, valamint javaslatot tett a harmonizált megfogalmazásra, törzsadatlapjával összhangban. A CHMP úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának indoklása elfogadható, de bővítette a szöveget a kezelés túladagolás esetén történő abbahagyását, valamint az antidotum hiányát tartalmazó mondattal. A CHMP a 4.9 pont szövegeként végül egy harmonizált megfogalmazást fogadott el.

5.1. pont – Farmakodinámiás tulajdonságok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt állította, hogy az összes szükséges információ szerepel minden ország alkalmazási előírásában, azonban az információk részletessége eltérő. Az összes tagállam azonos minimális gátló koncentrációt (MIC) alkalmaz az UK-határértékek alapján, de a nemzeti engedélyek és az engedélyezés különböző időpontjai miatt kisebb különbségek voltak az adatok bemutatásában, valamint az *érzékeny mikroorganizmusok összefoglalása/felsorolása* is eltérő volt kissé. A forgalomba hozatali engedély jogosultja csak in vitro adatokat adott meg ennek a pontnak az alátámasztására, és meghatározta azokat a kórokozókat, amelyekkel szemben a klinikai hatásosság klinikai vizsgálatok keretében bizonyításra került. A CHMP a pont teljes átírását kérte, szigorúan az aktuális irányelvnek megfelelően (*NfG on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections CPMP/EWP/558/95 rev 1*), és a speciesek terjedelmes listáját mellőzve. Kizárólag az EUCAST MIC határértékek, és a jóváhagyott javallatok szempontjából releváns speciesek kerültek felsorolásra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja átdolgozta az általában érzékeny speciesek táblázatát. A CHMP elfogadta az átdolgozott javaslatot, és harmonizált megfogalmazást fogadott el az 5.1 pont esetében.

5.2. pont – Farmakokinetikai tulajdonságok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt állította, hogy az összes szükséges információ szerepel minden ország alkalmazási előírásában, azonban az információk részletessége eltérő. A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a javasolt megfogalmazást a törzsadatlappal összhangban, és megadta az alátámasztó adatokat. Az 5.2 pont esetében harmonizált megfogalmazás került elfogadásra.

5.3. pont – Preklinikai biztonságossági adatok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt állította, hogy az összes szükséges információ szerepel minden ország alkalmazási előírásában, azonban az információk részletessége eltérő. A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a harmonizált megfogalmazást, törzsadatlapjával összhangban. A CHMP csak a felíró orvosok szempontjából releváns preklinikai információkat vette bele a megfogalmazásba, valamint – a piperacillin-tazobaktám generikumok közelmúltban zajlott uniós eljárásaiban jóváhagyott szöveggel összhangban – a készítmény reprodukív toxicitására vonatkozó ismeretek jelenlegi állását és egy összefoglalást a piperacillin és tazobaktám reprodukív toxicitási vizsgálataival kapcsolatban publikált adatokról. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett, így a CHMP harmonizált megfogalmazást fogadott el az 5.3 pont esetében.

6. pont – GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatával, és harmonizált megfogalmazást fogadott el a következő pontok esetében: 6.1 pont – Segédanyagok felsorolása, 6.2 – Inkompatibilitások, 6.3 – Felhasználhatósági időtartam, 6.4 pont – Különleges tárolási előírások, 6.5 – Csomagolás típusa és kiszerelése, 6.6 pont – A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk.

3. modul

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtott egy „CMC-Divergence Overview” (CMC-eltérések áttekintése) elnevezésű dokumentumot, amely ismerteti az összes meglévő nemzeti dossziében elvégzett változtatásokat. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a három hatóanyaggyártó (a piperacillin és a tazobaktám esetében két külön gyártó) mindegyikére vonatkozóan benyújtotta és ismertette az általános információkat, a gyártási folyamatot, a hatóanyag ellenőrzését, a referenciastandardokat vagy anyagokat, a tartályzáró rendszert, valamint a stabilitást. A gyógyszerre vonatkozóan a forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a gyógyszer leírását és összetételét, a gyógyszerészeti fejlesztést, a gyártási folyamatot, a segédanyagok ellenőrzését, a hatóanyagok ellenőrzését, a referenciastandardokat, a tartályzáró rendszert, valamint a stabilitást. Számos pontosítás után a forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslata elfogadásra került, és a CHMP elfogadott egy harmonizált szöveget a 3. modul esetében. A 2. modult (QOS) szintén aktualizálták a 3. modullal összhangban.

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Mivel:

- a beterjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottság keretében folytatott tudományos egyeztetés alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyek tekintetében a Tazocin és egyéb kapcsolódó elnevezésekre (lásd I. melléklet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.